

厚生労働行政推進調査事業費補助金（がん対策推進総合研究事業）  
総括研究報告書

がん検診の有効性に関するエビデンスレビューに関する研究

研究代表者	中山 富雄	国立がん研究センター 社会と健康研究センター検診研究部部長
研究分担者	濱島ちさと	帝京大学 医療技術学部 教授
	高橋 宏和	国立がん研究センター 社会と健康研究センター検診研究部 検診実施管理研究室 室長
	細野 覚代	国立がん研究センター 社会と健康研究センター検診研究部 検診評価研究室 室長
	松本綾希子	国立がん研究センター 社会と健康研究センター検診研究部特任研究員

研究要旨

有効性評価に基づくがん検診ガイドラインの更新には時間がかかるため、有効性評価が推奨Iにとどまった検診手法およびがん検診への導入が期待されるリスク層別化の概念の整理と課題、そして血液や尿による多臓器同時検査法の精度研究の現状と課題についてレビューを行った。

乳癌検診について、日本では超音波、米国ではMRIをマンモグラフィーに追加する検討が行われており、いずれも中間期がんの減少を示している。前立腺がん検診については、有効性に関する評価は2008年時点と大差はないが、過剰治療を軽減するための積極的監視療法長期追跡では手術が有意に前立腺がん患者の死亡リスク低減効果があることが示されている。膵がん検診は高リスク者に限定した発見率の報告にとどまり、一般集団を対象とした検診としての報告はまだない。リスク層別化については初年度の発見率の評価（有病リスク）が中心であり、検診（フォローアップ）間隔を検討するための累積罹患リスクの評価と混乱して議論されている。AMED研究班の成果が期待されるが、高リスク者が適正なフォローアップを受診するための介入研究も早急に開始するべきである。血液や尿検体を使った多臓器同時がん検査はまだ一般的な集団での検討（single-gate design）が行われておらず、これまでの報告は実験的なtwo-gate design with healthy controlsで行われており、感度や特異度は過大評価である点に注意が必要である。

A. 研究目的

がん検診の有効性については、厚生労働省老人保健推進費補助金における調査研究等事業（平成10年）「がん検診の有効性評価に関する研究班」報告書（主任研究者：久道茂）に始まり、平成10年には「新たながん検診手法の有効性評価」報告書（主任研究者：久道茂）でがん検診に関する有効性に関する報告がなされた。

その後、平成16年には厚生労働省がん研究助成金「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」（主任研究者：祖父江友孝）において、有効性評価に関するガイドライン作成の基本条件や作成手順等が示され、平成17年には厚生労働がん研究補助金「有効性評価に基づく大腸がん検診ガイドライン」が公表され、以降、平成21年までに胃がん、肺がん、前立腺がん、子宮頸がんに関するガイドラインが公表されている。

ガイドラインの作成は国立がん研究センターのがん研究開発費として実施されており、平成25年には乳がん検診に関するガイドラインが公表され、平成27年に胃がん検診に関するガイドラインの改訂、さらには平成30年には子宮がん検診に関するガイドラインの改訂ドラフト版が公表されている。このように、現在、ガイドラインの更新については、国立がん研究センターを中心に行われているが、ガイドラインの策定には、Analytic Frameworkを作成し、これに基づく文献検索及び査読を行った上で、個別研究評価の証拠レベルをまとめることに加え、最終的にがん検診としての推奨度を示すための意思決定にも検討を要する等、多くの作業・検討時間を伴う一方、既存の検査方法に関する再評価に加え、昨今の新たな検査方法に対するより多くの文献レビューが必要になってきていることから、ガイドラインの更新がタイム

リーに行えていないことが課題として挙げられている。

本研究では、1年間の研究期間内に、これまでの5つの臓器およびその他の臓器のがん検診の有効性に関する国内外の文献をレビューすることで、既ガイドライン以降の最新の科学的知見の動向に関する基礎資料としてのファクトシートを作成し、ガイドラインで網羅できない検討課題の隙間を埋めることを目的とする。

## B. 研究方法

胃がん、子宮頸がん、肺がん、乳がん、大腸がん検診のガイドラインのうち、近々の更新が予定されていない乳がんについて、推奨度がIとされている検査方法について、有効性や精度に関する最新の国内外文献を検索した。レビューにあたっては、無症状者を対象としたものに限定し、「有効性評価に基づく乳がん検診ガイドライン」作成時に検討した年代以降の研究について検討した。検診手法として超音波検査、MRI検査についてレビューを行い、科学的根拠に関するファクトシートを作成した。

5がん以外で、ガイドラインで推奨されていない前立腺、又はガイドラインのない膵がんについても、同様の手法で文献検索を行なった。前立腺がんについては、「有効性評価に基づく前立腺がん検診ガイドライン」作成以後の報告についてレビューし、USPSTFの変遷についても検討した。

また、対象者のリスクに応じたがん検診について、リスク層別化という言葉の定義を整理し、運用上の課題・必要な研究計画の有無を検討した。

更に、リキッドバイオプシー等、がん種の特定には至らないが、がんの診断に有用と報道されている多臓器同時検査についても、現時点の文献レビューを行い、課題を整理した。

### (倫理面への配慮)

本研究は既出の文献、ガイドラインの検討であり、倫理面の問題は発生しない。

## C. 研究結果

### 1. 乳がん検診で推奨Iとされた検診の状況

2013年以降超音波検査を用いた研究としては、J-Startに関する報告が1篇と、費用対効果に関する報告を1篇認めた。J-Start研究は、2016年に報告された論文では、40歳代を対象とした無作為

化比較試験で介入群には、既存の検診手法（マンモグラフィ検査と視触診併用）に超音波検査を加え、対照群は既存の検診手法のみで行われた無作為化比較試験の1回目の検診の感度・特異度に関する報告であった。ファクトシート1に示すごとく研究群の感度91.1(95%CI:87.2-95.0)%は対照群の77.0(70.3-83.7)%に比べて有意に高かったが、特異度は逆に87.7(87.3-88.0)%と対照群の91.4(91.1-91.7)%に比べて有意に低かった。中間期がんは介入群の18例に比べて対照群は35例であった。費用対効果に関する研究は中国で行われた研究(Li Sun, et al. Bull World Health Organ 2018)であり、中国で先行研究として20万人弱を対象として行われたHarvard Cancer Indexによりhigh risk(平均的なリスクの2倍以上、全体の8.6%を占める)とされたものに対して40-44歳は超音波検診単独、45-69歳に対しては超音波とマンモグラフィ併用法を行うというシナリオで、無検診に比した費用効果分析であった。増分費用効果比は経年でUS\$8253/QALY、3年間隔でUS\$6671/QALYと報告されていた。

乳癌検診としてMRIを用いた研究は、対象をdense breastやBRCA1/2遺伝子異常を有するハイリスク者に絞った報告がみられた。

MRIについては、ACSの2019年のガイドラインでは、ハイリスク者に対して年1回のマンモグラフィ検査とMRIを併用することを推奨していたが、MRI検査がマンモグラフィ検査で見つかるがんの一部を発見できない可能性があるため、MRI単独法は推奨しない、また偽陽性が増加することから平均リスク者に対してMRIは推奨しないとしている。

2019年11月にNEJMに報告されたオランダの研究(DENSE trial study)では50-75歳でマンモグラフィ検診でextremely dense breastかつ精検不要と判定された約4万人を対象とし、研究群(全対象者の5分の1)にMRI検査を追加した無作為化比較試験である。登録から2年間の中間期がん発生率は、対照群の5.0/1000検診から研究群は2.5/1000検診に統計学的有意に半減していた。ただし研究群の中間期がん20例中16例は研究群に割り付けられていたもののMRI未受診であった。ただし偽陽性率は79.8/1000検診(8.0%)とかなり増加したことが問題であった。この論文の中ではJ-start研究と比較して偽陽性率はほぼ同じと考察していたが、本研究の対象者はマンモグラフィで精検不要と判定

されたものなので、検診プログラム全体という点で見ると、偽陽性率を大幅に増やす可能性がある。

## 2. 前立腺がん検診

2008年に発表された前立腺がん検診ガイドライン、2009年に発表された前立腺がん検診ガイドライン補足版以後に死亡率減少効果について評価した3つの無作為化比較試験の長期追跡結果が公表されている。米国のPLCOの15年追跡結果では、前立腺がん死亡率の相対危険度(RR)は1.04(95%CI:0.87-1.24)と報告されており、死亡率減少効果は確認されなかった。一方EUで行われたERSPCは16年追跡結果として、RR=0.80(95%CI:0.72-0.89)と統計学的有意な死亡率減少効果を報告している。この研究はオランダ、フランス、フィンランド、スウェーデン、イタリア、ベルギー、スイス、スペインの7か国で行われた研究であるが、国別の解析では有意な死亡率減少効果を認めたのはオランダとスイスのみで、参加者数をもっとも多いフィンランドでもRR=0.91(95%CI:0.75-1.10)であった。また英国で行われたCAPは10年追跡結果としてRR=0.96(95%CI:0.85-1.08)を報告している。ただしこの論文に示された図では12年目から研究群と対照群の死亡率の乖離が見られているので、今後の追跡結果が期待される。不利益としての過剰診断割合については、PLCOは発見がんの21%、ERSPCでは50%と見積もられている。

前立腺がんに対する治療成績の評価としてwatchfull waitingの長期治療成績が報告されている。PSA検査発見例に対する拡大前立腺全摘と、watchfull waitingを比較した無作為化比較試験であるPIVOT研究と、SPCG-4研究が報告されている。PIVOT研究は米国で行われた731名の診断時PSA50未満、75歳未満の限局型前立腺がん患者を対象としている。2020年に報告された追跡期間中央値18.6年の結果では、患者集団における全死因死亡率は手術群で68%、watchfull waiting群において73%で手術の方が死亡率が低下しており、ハザード比で0.84(95%CI:0.70-1.00)であった。SPCG-4は北欧で行われた同規模の研究であり、追跡期間の中央値23年の報告では、全死因死亡率は手術群で71.9%、watchfull waiting群で83.8%で、相対危険度で0.74(95%CI:0.62-0.87)で手術群の方が有意な死亡率の低下を認めている。英国

のProtecT研究は10年追跡結果が報告されているが、死亡率の差はない。追跡期間の延長により、手術群の方が全死因死亡(致死率と同義)減少が顕著となってきている。また内分泌療法のメタアナリシスでも30%の死亡リスク減少が確認されている。HG Welchらの記述疫学による論文(NEJM2020)によれば、米国のSEERを用いた前立腺がん死亡の推移を評価するとPSA検査導入以後の死亡率減少は検査導入とほぼ同時に減少が始まり、その大きさは37%と推定できるとしたが、ERSPCの死亡率減少効果に比べてかなり大きくなることについては、内分泌療法の導入の影響が大きい(内分泌療法の導入時期とPSA検査の導入時期が重なっている)と結論づけている。

ガイドラインの変遷として、USPSTFは2008年版の前立腺がん検診ガイドラインでは75歳以上を推奨D、75歳未満は推奨Iとしていたが、2012年版では、年齢にかかわらず推奨はDとしていた。しかし2018年更新版では70歳以上は推奨Dとしたものの、55-69歳については利益と不利益の差が近接(ERSPC研究の追跡期間の延長で利益の可能性が上昇し、active surveillanceの普及で治療による不利益が縮小)していることから、informed decision makingの推進を前提とし、受診者個人の価値観を重視することとしたと記載している。このUSPSTFの変遷、特に2012年版で全年齢を推奨DとしたことからPSA検診受診者が減少し、転移がんが増加したという報告がみられる。

しかし2016年に報告されたWEINERらの報告(PROSTATE 2016)では、他の進行度が2007-2008年をピークに減少するなか、転移がんのみが年齢にかかわらず2013年まで増加を続けていることから、ガイドラインとの関連性ではないと考えられる。

## 3. 膵がん検診

膵がん検診として、腹部超音波検査、造影CT、MRI/MRCP、EUS(超音波内視鏡)などを用いた方法が検討されていた。対象者はさまざまに有症状者、ハイリスク者、家族歴のあるもの、腫瘍マーカー陽性者を対象とした研究に限られ、無症状の平均リスクを有するものを対象とした研究はみられなかった。またこれまで報告された研究はすべて診断能の評価としての発見率の報告ばかりであった。感度・特異度を報告している研究もみられたものの、検査陰性者すべてにgold standard

となる検査（診断）が行われた研究はなく、またがん登録との照合による追跡法による評価を試みた研究もなかった。発見率に限定すると各研究の診断能はほぼ同じで、どの検査が優れているのかを評価するには至らなかった。

膵がん検診の場合、精密検査としては ERCP 下膵液細胞診や穿刺細胞診が行われる。これらの検査に伴う偶発症としては、膵炎が主体となるが、その発生率は5～7%と報告されている。

また治療法として、膵がんの場合、0～I期とII期の一部に切除が行われる。膵頭部十二指腸切除の術後合併症は軽微なものも含めて40～50%、術後死亡率は2.9%、合併症による再手術率は5.8%と報告されている。膵尾部切除の術後合併症は30～40%と報告されている。

#### 4. リスク層別化

胃がんのABC検査は、その判定結果によって、リスクを判定し、その後の内視鏡検査の頻度を分けるといった試みであり、“リスク層別化”検診と最近では呼ばれている。このリスク層別化という概念は新しい言葉で、定義が十分練られていない。多くの研究では、検査が行われた当該年度の診断率（発見率）を評価している。これは有病リスク（prevalence risk）を評価したものである。このデータの高低は、その後のリスクとは必ずしも関連がなく、その後の内視鏡検査の頻度や検出力の評価にはつながらない。一方累積罹患リスク（cumulative incidence risk）は、検査受診者をコホートとしてみた場合の将来の罹患リスクを指し、内視鏡検査の頻度や検出力の評価につながる。この2つの定義を区分して評価が行われていないため、混乱を生じている。

現在がん検診関連で議論が行われている胃がんABC検査や子宮頸がんHPV検査についても二つの意味合いを区分せず議論が行われており、混乱が生じている。有病リスク（prevalence risk）層別化という概念で入手された研究成績は、検診としてリスク層別化検査を用いる議論には使うことが可能であるが、定期的な検査として用いることがあくまで前提となる。胃のヘリコバクター・ピロリ菌感染症の場合、成人してからの感染リスクは無視できるほど低いため、あくまで生涯一度だけの検査としてシステムを構築すべきである。このため有病リスクによる研究成績は除外し、累積罹患リスクのみで議論をすべきである。

（胃がんABC検査に関連したがん検診に関する研

究）現在AMEDでの胃ABC検査に関連した研究課題として、「個別リスクに基づく適切な胃がん検診提供体制」（研究代表者；深尾彰）と「中高年者におけるヘリコバクター・ピロリ菌除菌の胃がん予防効果を評価するための長期追跡研究」（研究代用者；井上真奈美）の2つがある。後者は検診ではなく除菌の予防効果を評価する研究であり、検診に特化したのは前者である。

この研究では、50—69歳の男女を登録し、前向きにABC検査を行い、リスクグループ別の累積罹患リスクを比較して、検診間隔を設定する研究計画である。この研究では画像診断によるリスク層別化の検討も行うため、内視鏡検査群として初年度、3、5年目に内視鏡検査を行い、胃X線検査群では初年度、2、3年目に胃X線検査を行い10年間追跡する研究である。この研究は累積罹患リスクを前向きに評価することができる研究であり、罹患はがん登録で把握される。本研究では初年度から画像検査が行われるが、この検査の意味合いが微妙なところである。内視鏡検査群であれば解釈は可能であるが、胃X線検査群が設けられていること、両群で画像検査の介入期間の差があることから、単年度の罹患に影響が生じる可能性がある。研究参加者は、健康意識が高い偏りが生じると予想されるため、累積罹患リスクといっても検診発見がんが主体となる可能性があるため、2nd endpointとして中間期がんの評価が必要である。特に低リスクと判別された群での中間期がんの把握と判別後の画像検査の受診状況の情報は、画像検査の間隔を広げることが可能かを検討する重要な資料となる。また罹患に影響のある除菌歴の把握精度が解析に影響してくるため定期的なアンケート調査の回収状況を上げる工夫が必要である。この研究班の成果を元に、リスク毎の診断アルゴリズムの構築と検証が必要である。この研究班では死亡率はエンドポイントにはなっていないが、罹患の把握に時間がかかることから並行して死亡の把握を行ったとしても研究期間の延長にはならない。胃内視鏡と胃X線の死亡率減少効果の比較も可能となる。また高リスク者に対しての画像診断（フォローアップ検査）の受診率（compliance）がどの程度になるかは、結果を一般化する議論をする際に大きな問題となる。本研究においてもcomplianceのデータは研究中に評価が可能であることから、もし大幅に低い場合は、別途complianceの向上に関する介入研究を検討する必要がある。

#### 4. マイクロ RNA 等血液や尿を用いた多臓器同時がん検査法の研究上の問題点

マイクロ RNA 等、血液や尿検体を用いた多臓器同時がん検査に関連する論文をレビューした。2012~2019 年に報告されたマイクロ RNA、2004~2020 年に報告された線虫に関する原著論文はマイクロ RNA81 文献、線虫 22 文献であった。abstract および本文チェックにより、原著論文として感度・特異度が測定されていたのは前者が 38 件、後者が 2 件であった。感度・特異度の測定方法としてマイクロ RNA は 38 文献中 37 文献、線虫は 2 文献すべてが two-gate design with healthy control であった。マイクロ RNA の残り 1 件は single gate design の reverse flow design であった。

#### D. 考察

乳癌検診については、J-start 研究による超音波検診の感度・特異度に関する論文が報告されていた。この研究は、40歳代に限定して当時の標準的な検診手法（マンモグラフィと視触診併用法）に超音波検査を上乗せすることによる感度の変化を比較している。その結果感度は有意に上昇したが、特異度は有意に低下した。超音波検査を用いた検診手法については、欧米では全く試みられておらず、中国での費用効果分析のみしか報告されていなかった。この費用効果分析も仮想的なものであり、全体的な研究数として、まだ乏しいと言わざるを得ない。J-start 研究の今後の研究成果の報告を期待する。PSAを用いた前立腺がん検診については、有効性を評価した 3 つの無作為化比較試験が報告されており、15年以上の長期追跡結果が報告された PLCO と ERSPC では結果が相反する結果であった。10年時点での追跡結果である CAP 研究はまだ死亡率減少に至っていなかった。有意な死亡率減少効果が確認された ERSPC でも地域ごとの層別解析で死亡率減少効果が確認されているのは 2 国に限られた。有効性についてはこのため断定的とは言い難く、前回ガイドライン作成時とエビデンスと変化はなかった。過剰診断に伴う過剰治療を軽減するために、watchfull waiting が米国では広まっている。これまでの watchfull waiting を手術療法と比較した無作為化比較試験の 10 年成績では、大きな生存率の差はみられなかったが、追跡期間を延長した成績では手術療法の方が相対危険度で 0.74~0.84 全死因死亡リス

クが低下していた。これをもって watchfull waiting を PSA 検査発見例の主たる治療法とするべきか議論が必要と考えられた。また米国で USPSTF の推奨の変化に伴い転移がん罹患率が増加したという報告に関しては、解釈が定まっていない。このような時系列研究の評価はすべての要因を考慮に入れることが困難であることに留意が必要である。膵がんは難治がんの代表であり、近年死亡率が増加しており、検診手法の開発を求める意見が大きい。これまでの様々な画像診断を用いた研究は、無症状の平均リスクを有するものを対象とした研究はみられず、発見率の報告に限定されていた。今後検診としての評価を行うのであれば、まずは追跡法による感度・特異度の評価が必要である。また膵がんは精密検査としての ERCP の偶発症率が高い。他臓器の精密検査の偶発症率の数十~数百倍高いレベルである。今後検診ということを検討するのであれば平均的なリスクを有するものに行うことは、利益/不利益バランスが極めて悪いと言わざるを得ない。有病リスクの高いものを抽出した上で、偽陽性率を著しく低下させることが可能か、あるいは侵襲性の低い精密検査手法の開発が必要である。

リスク層別化については、特に胃がんの ABC 検査としてさまざまな検討がなされたが、その多くは有病リスクに関する評価に過ぎず、検診の効率的な運用のための評価にはつなげていなかった。現在進行中の AMED 深尾班の研究成果が期待されるところであるが、既存の画像診断として検診間隔および介入期間の異なる胃内視鏡と胃 X 線検査の二群を設けたことは、その後の解釈を困難にする可能性がある。がん登録との照合による中間期がんの把握が必要である。ABC 検査では除菌後に A（低リスク）と判定される”pseudo A”の問題が指摘されている。AMED 研究班においても除菌者の把握が研究の成果に影響を与えるので配慮が必要である。また本研究班はリスク層別化によるその後の検診間隔およびその手法を定める研究であるが、検診受診者にそれを正確に伝え、適正な検診間隔を遵守することができるかは、普及・実装の上で大変重要な課題である。検診間隔の遵守ということからは、その検証には長い年数が必要となるので、深尾班の研究成果が出る前から検証研究が必要と考えられる。

最後に、血液や尿検体を使った多臓器同時がん検査法を謳った検査法に関する研究のほとんどが、double-gate design with healthy control であった。この手法はがんの患者と、健常者を全く別に集

めてきて、1:1や2:1などの比率でまとめた擬似集団を作り、感度・特異度を求める研究であり、実験室レベルでの検査法の開発段階に用いられる研究手法である。これまで感度・特異度は陽性反応的中度に比べるとバイアスを受けにくい指標であると言われてきた。しかし感度・特異度の測定手法としていろいろな方法が行われ、その正確性については疑問が投げかけられている。一般的に母集団の有病率と異なる有病率の標本集団で測定した場合は、母集団の値とは異なることになる(spectrum bias)。特にほとんどのtwo-gate design with healthy controlでは、有病率を50%以上と著しく高め、値の分布が二峰性に分布していることから、感度・特異度双方が100%に近づくことが知られている。実際の環境では有病率が数%以下で値の分布が正規曲線になるため、感度と特異度はトレードオフの関係にあるため、感度を高く設定すると特異度が低下するため、両者とも高い状況を達成し難い。一方two-gate designの場合は人工的な集団を設定したことによるバイアスで感度・特異度の双方が高い値を示してしまうので、この成績だけで評価するのは適切ではない。検査法の精度評価のガイドラインを作成する際の評価ツールであるQUADAS-IIでもtwo-gate designの使用を控えること、他の測定方法での感度と比較してはいけないことが記載されている。本法は研究費と研究機関を圧倒的に軽減できることから実験室レベルでは汎用されている。あくまで開発段階として用いるものであり、その後一般的な集団での使用可能性を検討する際は、一般的な状態(有病率が低く、値が正規分布になっている)でのsingle-gate designによる研究を行わなければならない。多臓器同時がん検査ではメディアに研究結果が流れることが多いが、その研究手法がどんな方法で行われているのかを吟味し、正しい評価を行わなければならない。

#### E. 結論

乳癌検診について、日本では超音波、米国ではMRIをマンモグラフィに追加する検討が行われている。前立腺がん検診については、有効性に関する評価は2008年時点と大差はない。膀胱がん検診は高リスク者に限定した発見率の報告にとどまり、一般集団を対象とした検診としての報告はない。リスク層別化については初年度の発見率の評価は除いた累積罹患リスクの評価に集中すべきである。血液や尿検体を使った多臓器同時がん検査はまだ一般的な集団での検討が行われておらず、これまでの報告は過

大評価である。

#### F. 健康危険情報 特になし

#### G. 研究発表

- 論文発表
- Aoe J, Ito Y, Fukui K, Nakayama M, Morishima T, Miyashiro I, Sobue T, Nakayama T. Long-term trends in sex difference in bladder cancer survival 1975-2009: A population-based study in Osaka, Japan. *Cancer Med* 2020 ; 9(19) : 7330-7340. Doi: 10.1002/cam3.3382
- Yagi A, Ueda Y, Matsuda T, Ikeda S, Miyatake T, Nakagawa S, Hirai K, Nakayama T, Miyagi E, Enomoto T, Kimura T. Japanese mothers' intention to HPV vaccinate their daughters: How has it changed over time because of the prolonged suspension of the governmental recommendation? *Vaccine* 2020; 8(3): 502; doi: 10.3390/vaccines8030502.
- Nakagiri T, Nakayama T, Tokunaga T, Takenaka A, Kunoh H, Ishida H, Tomita Y, Nakatsuka SI, Nakamura H, Okami J, Higashiyama M. Novel Imprint Cytological Classification for Small Pulmonary Adenocarcinoma Using Surgical Specimens: Comparison with the 8th Lung Cancer Staging System and Histopathological Classification. *J Cancer*. 2020 Feb 21;11(10):2845-2851. doi: 10.7150/jca.35027. eCollection 2020. PMID: 32226502
- Nakagiri T, Nakayama T, Tokunaga T, Takenaka A, Kunoh H, Ishida H, Tomita Y, Nakatsuka S, Nakamura H, Okami J, Higashiyama M. Intraoperative Diagnosis and Surgical Procedure with Imprint Cytology for Small Pulmonary Adenocarcinoma *J Cancer* 2020; 11(10):2724-2729. doi:10.7150/jca.35026
- Kono K, Morisada T, Saika K, Saitoh-Aoki E, Miyagi E, Ito K, Takahashi H, Nakayama T, Saito H, and Aoki D. The first-round results of a population-based cohort study of HPV

testing in Japanese cervical cancer screening: baseline characteristics, screening results, and referral rate. *J Gynecol Oncol.* (Impact factor=3.304) 2021;32:e29. Published online Jan 26, 2021.

6. Taniguchi M, Ueda Y, Yagi A, Miyoshi A, Tanaka Y, Minekawa R, Endo M, Tomimatsu T, Hirai K, Nakayama T, Kimura T. Disparity of Cervical Cancer Risk in Young Japanese Women: Bipolarized Status of HPV Vaccination and Cancer Screening. *Vaccines (Basel).* 2021 Mar 19;9(3):280. doi: 10.3390/vaccines9030280. PMID: 33808630
7. Chisato Hamashima. The burden of gastric cancer. *Ann Transl Med.* 2020 Jun;8(12):734. doi: 10.21037/atm.2020.03.166. PMID: 32647659 PMCID: PMC7333126 DOI: 10.21037/atm.2020.03.166
8. Hamashima C, Yoshimura K, Fukao A. A study protocol for expanding the screening interval of endoscopic screening for gastric cancer based on individual risks: prospective cohort study of gastric cancer screening. *Ann Transl Med.* 2020 Dec;8(23):1604. doi: 10.21037/atm-20-5949. PMID: 33437803
9. Hirai K, Ishikawa Y, Fukuyoshi J, Yonekura A, Harada K, Shibuya D, Yamamoto S, Mizota Y, Hamashima C, Saito H. Correction to: Tailored message interventions versus typical messages for increasing participation in colorectal cancer screening among a non-adherent population: A randomized controlled trial. *BMC Public Health.* 2020 Nov 16;20(1):1730. doi: 10.1186/s12889-020-09823-x. PMID: 33198697

## 2. 学会発表

1. 中山富雄、HPVを用いた子宮頸がん検診のエビデンス. 第72回日本産婦人科学会総会 子宮頸がん検診事業を考えるワークショップ、2020.4.15
2. 中山富雄、地域や施設での検診精度を保つために何をすればいいのか? JDDW2020 要望

講演、2020.11.5

3. 中山富雄、わが国の肺がん検診の現状. 第61回日本肺癌学会総会、WS-2 Aiming to Reduce Lung Cancer Mortality- Lung Cancer Screening; What's Next?, 2020.11.12、岡山市
4. 中山富雄、肺がん検診における精度管理の重要性、第61回日本肺癌学会総会、肺がん検診セミナー 基調講演、2020.11.14、岡山市
5. 細野 覚代. 細胞診を用いた検診の不適正割合・対象年齢・検診間隔について. ガイドラインセッション. 第29回日本婦人科がん検診学会学術総会 2021.02.20. 新潟 オンライン
6. 細野 覚代. 大学病院勤務者におけるB型肝炎ワクチン接種効果の検討. 一般口演. 第79回日本公衆衛生学会総会 2020.10.20. 京都 オンライン
7. 松本綾希子、高橋宏和、中山富雄. 30歳代女性における乳がん検診の実態調査. 第30回日本乳癌検診学会学術集会 2020.11.22 仙台市 オンライン

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

ファクトシート-1 乳がん検診レビュー（超音波、MRI）

要約	<p>乳癌検診では、マンモグラフィー検診の効果が比較的小さい 40 歳代、BRCA1/2 遺伝子異常を示す高リスク者、dense breast などに限定し、画像診断を追加する検討が行われている。日本の J-start 研究は感度・特異度と中間期がんを報告しており、オランダの DENSE trial (MRI 検査) では、中間期がんを報告していたが、いずれの研究も中間期がんの減少と偽陽性の増加という点で共通していた。<b>まだ死亡率に関する報告はない。</b></p>																																																																																																																			
J-start 研究	<p>40-49 歳の女性 72,998 人が登録され無作為に 2 群に割付し、研究群にマンモグラフィーと超音波検査、対象群にマンモグラフィー検査が行われた。検診は 2 年間隔で提供された。2015 年に Lancet に報告された成績では、研究群の感度 <b>91.1(95%CI:87.2-95.0)%</b>は対照群の <b>77.0(70.3-83.7)%</b>に比べて有意に高かったが、特異度は逆に <b>87.7(87.3-88.0)%</b>と対照群の <b>91.4(91.1-91.7)%</b>に比べて有意に低かった。中間期がんは介入群の 18 例 (0.05%) に比べて対照群は 35 例 (0.10%) と半減した。</p> <table border="1" data-bbox="355 645 1437 1016"> <thead> <tr> <th colspan="3">Modality</th> <th colspan="3">MMG+US</th> <th colspan="3">MMG</th> </tr> <tr> <th>MMG</th> <th>US</th> <th>CBE</th> <th>0</th> <th>I</th> <th>II+</th> <th>0</th> <th>I</th> <th>II+</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>+</td> <td>-</td> <td>+/-</td> <td>23</td> <td>12</td> <td>6</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>+</td> <td>+</td> <td>+/-</td> <td>17</td> <td>39</td> <td>20</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>-</td> <td>+</td> <td>+/-</td> <td>11</td> <td>42</td> <td>14</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>+</td> <td>N/A</td> <td>+/-</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>30</td> <td>42</td> <td>37</td> </tr> <tr> <td>-</td> <td>-</td> <td>+</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>6</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td colspan="3">中間期がん</td> <td colspan="3">18</td> <td colspan="3">35</td> </tr> <tr> <td colspan="3">検診発見がん</td> <td>51</td> <td>93</td> <td>40</td> <td>31</td> <td>48</td> <td>38</td> </tr> <tr> <td colspan="3">全がん</td> <td colspan="3">202</td> <td colspan="3">152</td> </tr> </tbody> </table> <p>(N Ohuchi, et al. Lancet 2016;387:341-48)</p>	Modality			MMG+US			MMG			MMG	US	CBE	0	I	II+	0	I	II+	+	-	+/-	23	12	6				+	+	+/-	17	39	20				-	+	+/-	11	42	14				+	N/A	+/-				30	42	37	-	-	+	0	0	0	1	6	1	中間期がん			18			35			検診発見がん			51	93	40	31	48	38	全がん			202			152																											
Modality			MMG+US			MMG																																																																																																														
MMG	US	CBE	0	I	II+	0	I	II+																																																																																																												
+	-	+/-	23	12	6																																																																																																															
+	+	+/-	17	39	20																																																																																																															
-	+	+/-	11	42	14																																																																																																															
+	N/A	+/-				30	42	37																																																																																																												
-	-	+	0	0	0	1	6	1																																																																																																												
中間期がん			18			35																																																																																																														
検診発見がん			51	93	40	31	48	38																																																																																																												
全がん			202			152																																																																																																														
DENSE trial	<p>50-75 歳の女性でマンモグラフィー検診で extremeley dense breast かつ精検不要と判定された 40,373 人を登録し、1:4 で無作為割付し研究群 8061 人、残り 32,312 人を対照群として 2 年間の中間期がんを比較した。研究群のうち MRI 検査を受診したのは 4783 人 (59.3%) であった。2 年間の中間期がん率は研究群で 2.5/1000 検診、対照群で 5.0/1000 検診であり、差分 (2.5/1000 検診 (95% CI:1.0-3.7)) は有意に減少していた。陽性反応的中度は 17.4%、偽陽性率は 79.8/1000 検診であった。</p> <table border="1" data-bbox="355 1357 1437 1944"> <thead> <tr> <th rowspan="3"></th> <th colspan="4">MRI 受診</th> <th colspan="2">MRI 未受診</th> <th colspan="2">対照群</th> </tr> <tr> <th colspan="2">MRI 発見</th> <th colspan="2">中間期がん</th> <th colspan="2">中間期がん</th> <th colspan="2">中間期がん</th> </tr> <tr> <th>n</th> <th>n/1000</th> <th>n</th> <th>n/1000</th> <th>n</th> <th>1/1000</th> <th>n</th> <th>n/1000</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>がん数</td> <td>79</td> <td></td> <td>4</td> <td></td> <td>16</td> <td></td> <td>161</td> <td></td> </tr> <tr> <td>組織型</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>DCIS</td> <td>15</td> <td>3.1</td> <td>0</td> <td></td> <td>2</td> <td>0.6</td> <td>9</td> <td>0.3</td> </tr> <tr> <td>invasive ductal carcinoma</td> <td>35</td> <td>7.3</td> <td>2</td> <td>0.4</td> <td>10</td> <td>3.1</td> <td>113</td> <td>3.5</td> </tr> <tr> <td>invasive lobular carcinoma</td> <td>9</td> <td>1.9</td> <td>2</td> <td>0.4</td> <td>4</td> <td>1.2</td> <td>20</td> <td>0.6</td> </tr> <tr> <td>mixed invasive ductal &amp; lobular carcinoma</td> <td>8</td> <td>1.7</td> <td>0</td> <td></td> <td>0</td> <td></td> <td>3</td> <td>0.1</td> </tr> <tr> <td>tubular carcinoma</td> <td>5</td> <td>1.0</td> <td>0</td> <td></td> <td>0</td> <td></td> <td>2</td> <td>0.1</td> </tr> <tr> <td>Tumor stage</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>0 or I</td> <td>72</td> <td>15.1</td> <td>2</td> <td>0.4</td> <td>8</td> <td>2.4</td> <td>94</td> <td>2.9</td> </tr> <tr> <td>II+</td> <td>7</td> <td>1.5</td> <td>2</td> <td>0.4</td> <td>8</td> <td>2.4</td> <td>94</td> <td>2.9</td> </tr> </tbody> </table> <p>(MF Bakker, et al. N Engl J Med 2019;381:2091-2102)</p>		MRI 受診				MRI 未受診		対照群		MRI 発見		中間期がん		中間期がん		中間期がん		n	n/1000	n	n/1000	n	1/1000	n	n/1000	がん数	79		4		16		161		組織型									DCIS	15	3.1	0		2	0.6	9	0.3	invasive ductal carcinoma	35	7.3	2	0.4	10	3.1	113	3.5	invasive lobular carcinoma	9	1.9	2	0.4	4	1.2	20	0.6	mixed invasive ductal & lobular carcinoma	8	1.7	0		0		3	0.1	tubular carcinoma	5	1.0	0		0		2	0.1	Tumor stage									0 or I	72	15.1	2	0.4	8	2.4	94	2.9	II+	7	1.5	2	0.4	8	2.4	94	2.9
	MRI 受診				MRI 未受診		対照群																																																																																																													
	MRI 発見		中間期がん		中間期がん		中間期がん																																																																																																													
	n	n/1000	n	n/1000	n	1/1000	n	n/1000																																																																																																												
がん数	79		4		16		161																																																																																																													
組織型																																																																																																																				
DCIS	15	3.1	0		2	0.6	9	0.3																																																																																																												
invasive ductal carcinoma	35	7.3	2	0.4	10	3.1	113	3.5																																																																																																												
invasive lobular carcinoma	9	1.9	2	0.4	4	1.2	20	0.6																																																																																																												
mixed invasive ductal & lobular carcinoma	8	1.7	0		0		3	0.1																																																																																																												
tubular carcinoma	5	1.0	0		0		2	0.1																																																																																																												
Tumor stage																																																																																																																				
0 or I	72	15.1	2	0.4	8	2.4	94	2.9																																																																																																												
II+	7	1.5	2	0.4	8	2.4	94	2.9																																																																																																												



ファクトシート-2 前立腺がん検診レビュー

**要約**  
 PSA 検査を用いた前立腺がん検診の有効性評価研究は、PLCO が 15 年、ERSPC が 16 年の追跡報告がみられたが、結果に変化はなかった。イギリスの評価研究 (CAP) の 10 年追跡結果では死亡率の変化は見られず有効性について顕著なエビデンスの変化はない。米国 USPSTF2012 年版で全年齢で推奨 I (証拠不十分のため実施を推奨しない) とした影響で、転移がん罹患率が増加したという報告もあるが、変化が早すぎるとい報告もあり結論は出ていない。

**PSA 検診の有効性評価研究 (RCT) の最新の報告のまとめ**

研究	国名	人数 (研究群、対照群)	追跡期間(年)	結果 (RR, (95%CI))	最新文献
PLCO	米国	38,340, 38,343	研究群 14.8 対照群 14.7	1.04 (0.87-1.24)	Cancer 2017;123(4):592-599.
ERSPC	EU 7カ国	72,890, 89,351	16	0.80 (0.72-0.89)	Eur Urol 2019;76(1):43-51
CAP	英国	189,386, 219,439	10	0.96 (0.85-1.08)	JAMA 2018;319(9):883-895

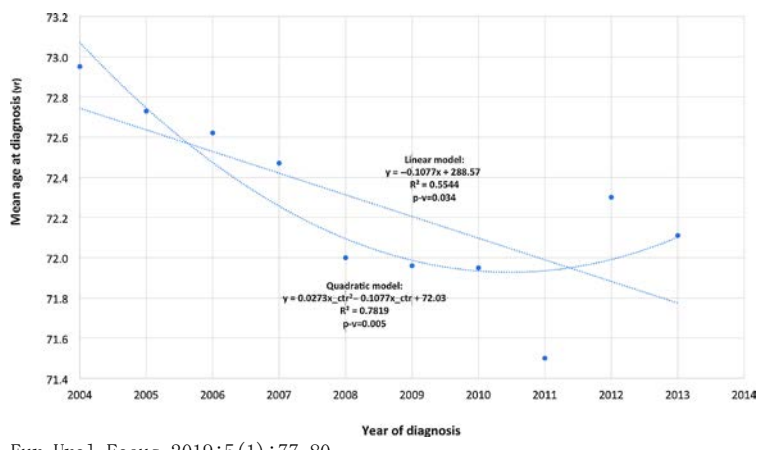
**積極的監視療法の評価**  
 前立腺がん検診発見がんの標準的治療は、前立腺全摘であるが、過剰治療を軽減するために積極的監視療法が導入されている。前立腺全摘と積極的監視療法の予後を比較した無作為化比較試験ではこれまで生存率に差がないという報告のため、積極的監視療法が診療現場で普及してきたが、最新の長期追跡研究では全摘の方が予後が有意によいという報告がされている。

研究	国名	追跡期間(年)	全死因死亡率 (RR, (95%CI))	平均生存期間	最新文献
PIVOT	米国	18.6	0.84 (0.70-1.00)	手術群 13.6年 監視療法群 12.6年	Eur Urol 2020;77(6):713-724.
SPCG-4	北欧 3カ国	23.6	0.74 (0.62-0.87)	手術群の方が2.9年延長	NEJM 2018;379:2319-2329

この他英国で ProtecT 研究が行われているが 10 年追跡では差が認められていない。

**USPSTF の推奨の変化**

年	対象	推奨	内容
2008	75 歳未満	I	利益/不利益バランスを評価するには証拠が不十分。
	75 歳以上	D	PSA 検診は勧めない。
2012	男性すべて	D	PSA 検診は勧めない。
2018	55-69	C	定期的な PSA 検診を受ける決定は個人単位で行うべき。受診を決める前に利益と不利益について医師と相談し、自身の価値観や好みで決めるべき。検診には前立腺がん死亡をへらす小さな利益があるが、偽陽性や不要な生検、過剰診断・過剰治療を及ぼす。
	70 歳以上	D	70 歳以上には勧めない。



2012 年の USPSTF の推奨 D に変更後、2013 年の転移がん罹患率が上昇したという報告が複数見られるが、1 年程度で上昇するとは考えにくい。

Eur Urol Focus 2019;5(1):77-80

ファクトシート-3 膵がん検診レビュー

要約	<p>膵がん検診として、腹部超音波検査、造影CT、MRI/MRCP、EUS（超音波内視鏡）などを用いた方法が報告されていた。対象者は有症状者、ハイリスク者、家族歴のあるもの、腫瘍マーカー陽性者を対象とした研究に限られ、無症状の平均リスクを有するものを対象とした研究はみられなかった。がん登録を用いた追跡法による感度・特異度の評価や中間期がんの評価は行われておらず、死亡率に関する評価も行われていなかった。検診の有効性を評価するにはエビデンスが大きく不足している。また精密検査としてのERCPによる膵炎発症率は5%程度と、他臓器の精密検査より大幅に高いことから、侵襲性の低い精密検査法の開発か、有病率の高い集団を分別する手法の開発が望まれる。</p>																												
発見能に関する研究	<table border="1" data-bbox="336 533 1436 801"> <thead> <tr> <th rowspan="2">検査方法</th> <th rowspan="2">研究数</th> <th colspan="2">対象者</th> </tr> <tr> <th>家族歴</th> <th>遺伝子異常/症候群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MRI、MRCP</td> <td>5</td> <td>20-44%</td> <td>20-56%</td> </tr> <tr> <td>EUS</td> <td>6</td> <td>47.7-98.3%</td> <td>NR、17.2-52.3%</td> </tr> <tr> <td>EUS、MRI、MRCP</td> <td>2</td> <td>100%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>EUS、CT</td> <td>1</td> <td>92.3%</td> <td>10.3%</td> </tr> <tr> <td>EUS、CT、MRI</td> <td>1</td> <td>90.3%</td> <td>9.9%</td> </tr> </tbody> </table> <p>家族歴や、遺伝子異常あるいは遺伝に関連した症候群などハイリスク者に限定した小規模の研究が行われている。対象者数は100未満が多く最大262例である。</p>			検査方法	研究数	対象者		家族歴	遺伝子異常/症候群	MRI、MRCP	5	20-44%	20-56%	EUS	6	47.7-98.3%	NR、17.2-52.3%	EUS、MRI、MRCP	2	100%	0%	EUS、CT	1	92.3%	10.3%	EUS、CT、MRI	1	90.3%	9.9%
検査方法	研究数	対象者																											
		家族歴	遺伝子異常/症候群																										
MRI、MRCP	5	20-44%	20-56%																										
EUS	6	47.7-98.3%	NR、17.2-52.3%																										
EUS、MRI、MRCP	2	100%	0%																										
EUS、CT	1	92.3%	10.3%																										
EUS、CT、MRI	1	90.3%	9.9%																										
不利益に関する研究	<p>EUS；軽度の検査後痛 25% ERCP；急性膵炎 10%（入院を要する）（国内での膵炎発症率は5%と報告されている）</p>																												
生存、死亡に関する研究	<p>報告なし</p>																												

ファクトシート-4 リスク層別化の課題

<p>要約</p>	<p>胃がん ABC 検査や、子宮頸がん HPV 検査を用いたリスク層別化という概念の検診への導入が検討されているが、検査年度の高リスク群と低リスク群からの発見率を比較した有病リスク (prevalence risk) と、その後長期間にわたる累積罹患リスク (cumulative incidence risk) の評価が混乱して用いられている。内視鏡検査の頻度や検出力の評価を行う場合は、累積罹患リスクの成績のみに着目すべきである。累積罹患リスクをエンドポイントとした AMED 「個別リスクに基づく適切な胃がん検診提供体制」 (研究代表者 ; 深尾彰) が行われているが、画像診断によるリスク層別化も評価する目的で胃内視鏡検査に加えて胃 X 線検査も行われており、研究結果の解釈が難しくなる可能性を有している。また高リスクと層別化された人が適正な間隔で精密検査 (内視鏡検査) を受診するかどうかは、早急に介入研究を開始すべきである。</p>																																																																															
<p>有病リスクと累積罹患リスク</p>	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> <table border="1"> <tr><td>検査年</td><td>1</td><td>2</td><td>3...</td></tr> <tr><td>A 群</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>B 群</td><td>診断数</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>C 群</td><td></td><td></td><td></td></tr> </table> <p>有病リスク</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> <table border="1"> <tr><td>検査年</td><td>1</td><td>2</td><td>3...</td></tr> <tr><td>A 群</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>B 群</td><td>診断数</td><td>診断数</td><td>診断数</td></tr> <tr><td>C 群</td><td></td><td></td><td></td></tr> </table> <p>累積罹患リスク</p> </div> </div> <p>累積罹患リスクの場合、各群で未診断の累積罹患リスクの上昇をみて、適切な follow up 検査間隔を検討する。(一定の累積罹患率をカットオフと設定し、そこに到達したら follow up 検査を行う)</p>	検査年	1	2	3...	A 群				B 群	診断数			C 群				検査年	1	2	3...	A 群				B 群	診断数	診断数	診断数	C 群																																																		
検査年	1	2	3...																																																																													
A 群																																																																																
B 群	診断数																																																																															
C 群																																																																																
検査年	1	2	3...																																																																													
A 群																																																																																
B 群	診断数	診断数	診断数																																																																													
C 群																																																																																
<p>AMED 深尾班の概要</p>	<p>50-69 歳の男女を対象。</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>初年度</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">内視鏡検査 ABC 検査 アンケート調査</div> <p>2 年度</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">内視鏡検査 アンケート調査</div> <p>3 年度</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">内視鏡検査 アンケート調査</div> <p>5 年度</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">内視鏡検査 アンケート調査</div> <p>7 年度</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">アンケート調査</div> <p>10 年度</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">アンケート調査</div> </div> <div style="text-align: center;"> <p>初年度</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">胃 X 線検査 ABC 検査 アンケート調査</div> <p>2 年度</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">胃 X 線検査/アンケート調査</div> <p>3 年度</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">胃 X 線検査/アンケート調査</div> <p>5 年度</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">アンケート調査</div> <p>7 年度</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">アンケート調査</div> <p>10 年度</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">アンケート調査</div> </div> </div> <p>画像診断のタイミングが 3 年度までと 5 年度までと異なる集団があるし、両者の感度が異なるため、結果の解釈が難しくなる。</p>																																																																															
<p>リスク層別化を検診に用いる際の課題</p>	<p>表 吹田市ペプシノゲン胃検診 12 年間の成績</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="9">胃内視鏡検査による精密検査受診率 (%)</th> </tr> <tr> <th>平成12年</th> <th>13</th> <th>14</th> <th>15</th> <th>16</th> <th>17</th> <th>18</th> <th>19</th> <th>20</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>検診実施年度</td> <td>78.3</td> <td>78.8</td> <td>78.9</td> <td>78.6</td> <td>79.9</td> <td>79.1</td> <td>81.6</td> <td>81.5</td> <td>79.6</td> </tr> <tr> <td>1 年後</td> <td>28.2</td> <td>29.4</td> <td>28.9</td> <td>33.1</td> <td>30.5</td> <td>32.1</td> <td>34.6</td> <td>12.9</td> <td>*</td> </tr> <tr> <td>2 年後</td> <td>22.7</td> <td>16.4</td> <td>19.0</td> <td>19.6</td> <td>20.5</td> <td>19.2</td> <td>14.5</td> <td>7.1</td> <td>*</td> </tr> <tr> <td>3 年後</td> <td>26.0</td> <td>13.1</td> <td>15.3</td> <td>17.2</td> <td>16.4</td> <td>11.8</td> <td>8.3</td> <td>6.1</td> <td>*</td> </tr> <tr> <td>4 年後</td> <td>27.4</td> <td>10.5</td> <td>14.4</td> <td>14.3</td> <td>11.1</td> <td>7.4</td> <td>6.3</td> <td>3.2</td> <td>*</td> </tr> <tr> <td>5 年後</td> <td>24.8</td> <td>8.5</td> <td>10.9</td> <td>9.3</td> <td>6.4</td> <td>4.9</td> <td>3.7</td> <td>1.0</td> <td>*</td> </tr> </tbody> </table> <p>胃癌リスクファクターとリスク診断. 日本メディカルセンター2014, p158 より引用 吹田市では、ペプシノゲン法による胃癌検診を行い、陽性者には管理精検として年 1 回の胃内視鏡検査を行い、市が郵送で毎年受診勧奨を行ったが、管理精検受診率は 10%前後にとどまり年々低下した。リスク層別化された後、ハイリスク者が定期的に長期の追跡検査を受診するための介入方法の開発が必要である。</p>		胃内視鏡検査による精密検査受診率 (%)									平成12年	13	14	15	16	17	18	19	20	検診実施年度	78.3	78.8	78.9	78.6	79.9	79.1	81.6	81.5	79.6	1 年後	28.2	29.4	28.9	33.1	30.5	32.1	34.6	12.9	*	2 年後	22.7	16.4	19.0	19.6	20.5	19.2	14.5	7.1	*	3 年後	26.0	13.1	15.3	17.2	16.4	11.8	8.3	6.1	*	4 年後	27.4	10.5	14.4	14.3	11.1	7.4	6.3	3.2	*	5 年後	24.8	8.5	10.9	9.3	6.4	4.9	3.7	1.0	*
	胃内視鏡検査による精密検査受診率 (%)																																																																															
	平成12年	13	14	15	16	17	18	19	20																																																																							
検診実施年度	78.3	78.8	78.9	78.6	79.9	79.1	81.6	81.5	79.6																																																																							
1 年後	28.2	29.4	28.9	33.1	30.5	32.1	34.6	12.9	*																																																																							
2 年後	22.7	16.4	19.0	19.6	20.5	19.2	14.5	7.1	*																																																																							
3 年後	26.0	13.1	15.3	17.2	16.4	11.8	8.3	6.1	*																																																																							
4 年後	27.4	10.5	14.4	14.3	11.1	7.4	6.3	3.2	*																																																																							
5 年後	24.8	8.5	10.9	9.3	6.4	4.9	3.7	1.0	*																																																																							

要約

血液や尿検体による多臓器同時検査法の精度評価研究のほとんどは、two-gate design using healthy controls であった。この方法は症例群と健常者群を別個に集めて、仮想的な集団として測定する方法であり、感度と特異度を過大評価することが知られている。本法は開発段階で広く行われているが、有病率の低い実際の集団で得られる値とは一致しない。検診や臨床の現場で用いる場合は、実際の対象集団を用いた single-gate design での精度評価が不可欠である。

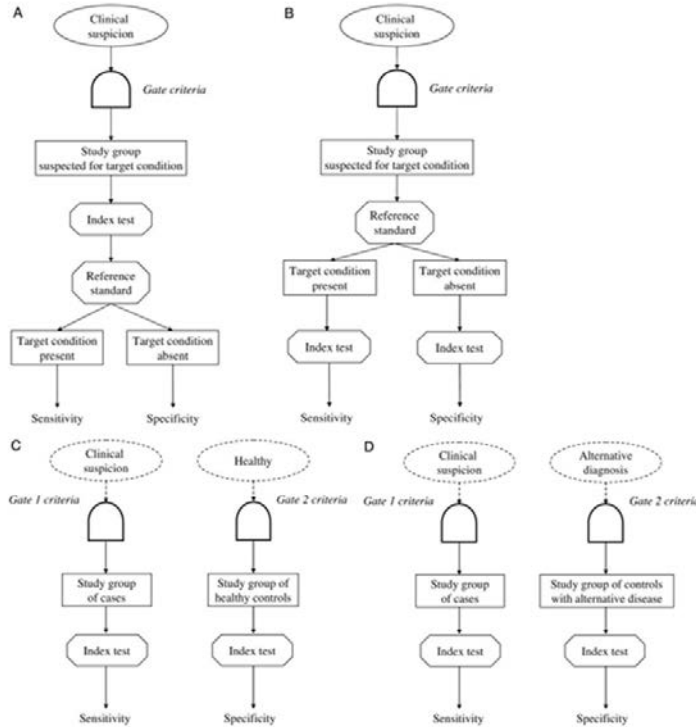


Fig. 1. Study designs discussed in this report. (A), classic design; (B), reversed flow design; (C), two-gate design using healthy controls; (D), two-gate design using alternative diagnosis.

AWS Rutjes, et al. Case-control and two-gate designs in diagnostic accuracy studies. Clin Chemistry 2005; 51(8):1335. より引用

**A. single gate design**

バイアスが入りにくく最も望ましい研究デザインである。ただしがんなどのまれな疾患を扱う場合に、膨大なサンプルサイズが必要。

**B. reversed flow design**

既存の検査と新しい検査の順番を入れ替えた形式。

**C. Two-gate design using healthy controls**

異なる選択基準で患者群と健常者群を集めてきて比較する形式。健常者群は若くて健康的な人が選ばれやすい。spectrum effectの影響を受ける。病気の重症度が高い患者が入りやすいので感度は高くなる。また健常者が対照になるので特異度も高くなる。

**D. Two-gate designs using alternative diagnosis**

対照群として別の疾患をもつ患者集団を持つてくる形式。感度と特異度は上がる場合もあれば下がる場合もある。感度は患者群の病状の重さで代わってくる。特異度は他の診断患者の病状によって異なる。

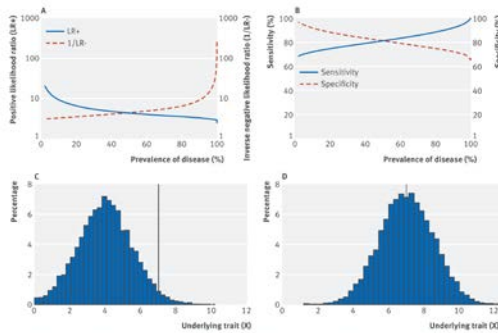


Fig 1 | Scenario 1. Variation in (A) positive likelihood ratio (blue solid line) and inverse of negative likelihood ratio (red dashed line), and (B) sensitivity (blue solid line) and specificity (red dashed line) with true prevalence of a disease where true prevalence of disease is changed by varying the mean of a normal distribution of a continuous variable X while keeping the threshold value constant (C and D). True disease is defined as present if X>7, and absent if X<7. Disease prevalence, for illustration, is (C) 2.3%, (D) 49.6%. As prevalence decreases, the positive likelihood ratio (LR+), negative likelihood ratio (LR-), and specificity increase, while sensitivity decreases, with 10-fold changes in likelihood ratios and variation of 30% in sensitivity and specificity. Values for all plots obtained via simulation as described in the supplementary appendix (scenario 1)

**Scenario1(single-gate design)**

一般的集団の場合、検査法の閾値を固定して、集団の中での有病率を変化させる。有病率が低いと、感度は低いの特異度は高い。逆に有病率が高いと感度は上昇するが特異度は低下する。

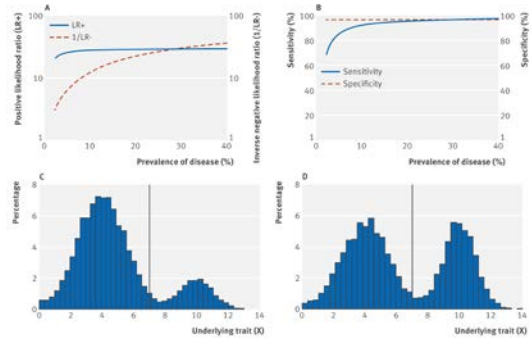


Fig 2 | Scenario 2. Variation in (A) positive likelihood ratio (blue solid line) and inverse of negative likelihood ratio (red dashed line), and (B) sensitivity (blue solid line) and specificity (red dashed line) with true prevalence of a disease while true prevalence of disease is changed by altering the distribution of a bimodal distribution of a continuous variable X while keeping the threshold value constant (C and D). True disease is defined as present if X>7, and absent if X<7. Disease prevalence, for illustration, is: (C) 17.1%, (D) 41.1%. As prevalence increases, the risk of test misclassification among people with the disease decreases and—with this particular underlying distribution of X—results in an increase in sensitivity and decrease in the negative likelihood ratio. Values for all plots obtained via simulation as described in the supplementary appendix (scenario 2)

**Scenario2(two-gate design with healthy control)**

患者群と健常者群を別々に選択し、ひとまとめにした場合は二峰性分布になる。Scenario 1と同様に閾値を固定して有病率を変化させると、有病率が20%を超えて高くなると感度も特異度もほぼ100%になる。

JA Usher-Smith, et al. The spectrum effect in tests for risk prediction, screening and diagnosis. BMJ 2016; 353:3139 より引用